

ВЛИЯНИЕ ДОБАВКИ MgO НА СВОЙСТВА БИОАКТИВНЫХ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ ТОНКИХ ПЛЕНОК

© Л. П. Борило, Е. С. Лютова*

Национальный исследовательский Томский государственный университет,

634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36

* E-mail: lyutova.tsu@mail.ru

Поступила в Редакцию 27 февраля 2019 г.

После доработки 20 августа 2019 г.

Принята к публикации 20 августа 2019 г.

Получены золь-гель методом из растворов тонкие пленки на основе систем $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$ и $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO--MgO}$. Исследованы физико-химические процессы, лежащие в основе их получения. Изучен фазовый состав, структура и биологическая активность полученных материалов. Установлено, что для получения кристаллического материала при введении оксида магния в систему $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$ необходимо увеличение температуры до 800°C , а добавка оксида магния в систему $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$ улучшает биоактивность материала.

Ключевые слова: тонкая пленка; композиционный материал; золь-гель синтез; кальций-фосфатный материал

DOI: 10.1134/S004446181912003X

В задачи современной медицины и биотехнологии входит не только создание имплантатов, замещающих костные ткани и органы, но и синтез биологически активных материалов, способствующих наиболее полному восстановлению тканей и поддержанию необходимых функций организма. Кальцийфосфатсодержащие биоактивные материалы находят широкое применение для лечения или замены поврежденных или больных тканей [1–4]. Биологически активное поведение этих материалов, которое определяется как способность сращения костей, связано с образованием апатитоподобного слоя, состав и структура которого эквивалентны минеральной фазе в костной ткани [5–9]. Для биоактивных материалов важную роль играют такие факторы, как химический состав, структура и морфология поверхности.

Для получения желаемых макроскопических или микроскопических свойств необходимо модифицирование материала. Роль щелочноземельных металлов как модификаторов кальций-фосфатных материалов, в частности иона магния, до сих пор плохо изучена. В работе [10] представлены результаты исследований, показывающие возможность применения иона магния для формирования сетки геля в растворе по золь-гель технологии на примере алюмосиликатов. Кроме того, существуют исследования, доказывающие важную роль магния в биологически активных материалах, но их результаты противоречивы. В работе [11] было высказано предположение, что магний непосредственно стимулирует пролиферацию остеобластов. Отрицательно сказывается истощение магния, все стадии скелетного метаболизма, вызывающие прекращение роста костей [12, 13].

В последние годы в медицине находят широкое применение кальций-фосфатные тонкие пленки [14–17]. При разработке и формировании тонких пленок используются различные методы [18, 19], наиболее перспективным для получения биоматериалов является золь-гель метод, так как обеспечивает высокую чистоту продуктов и позволяет снизить энергозатраты. Применение золь-гель метода позволяет влиять на поверхностные свойства материалов, что особенно важно для имплантатов, так как после введения в организм материала биологические процессы происходят на его поверхности.

Целью данной работы являлось установление влияния добавки MgO на свойства кальций-фосфатных тонких пленок, полученных золь-гель методом.

Экспериментальная часть

Исходные реагенты: этиловый спирт (96%-ный, Россия), тетраэтоксисилан (ос.ч., Германия), ортофосфорная кислота (ос.ч., Химмед, Россия), хлорид кальция (ч.д.а., Химмед, Россия), нитрат магния (ч.д.а., Химмед, Россия).

Растворы для получения материалов по золь-гель технологии готовили растворением хлорида кальция, нитрата магния (в зависимости от состава исходной смеси) в этиловом спирте, затем растворяли тетраэтоксисилан и фосфорную кислоту. Исходная концентрация всех компонентов в смеси составляла 0.4 моль·л⁻¹. Растворы для приготовления материалов хранили при 25°C.

Известно, что тонкие пленки на основе фосфата кальция, используемые для замены поврежденной костной ткани, характеризуются высокой биосовместимостью и биологической активностью при отношении Ca/P = 1.67 [14]. Поэтому для формирования слоя фосфата кальция на поверхности материала для системы SiO₂–P₂O₅–CaO был выбран состав с массовым соотношением оксидов в системе (мас%): 52 SiO₂, 14 P₂O₅, 34 CaO. Для системы SiO₂–P₂O₅–CaO–MgO оксид кальция был заменен на оксид магния 5–20 мас%.

Пленки получали на подложках из монокристаллического кремния (модельная подложка) путем центрифугирования при скорости центрифуги 3000 об·мин⁻¹ с последующей термообработкой при 60°C в течение 20 мин и при 600, 800°C в течение 1 ч. Скорость нагрева муфельной печи составляла 14 град·мин⁻¹. Температурный режим отжига образцов выбирали на основе результатов термического анализа.

Для исследования пленкообразующей способности растворов измеряли их вязкость с использованием

стеклянного вискозиметра (с диаметром капилляра 0.99 мм, при температуре 25°C).

Инфракрасные спектры порошков и растворов были получены с помощью Фурье-спектрометра Nicolet 6700 в области 400–4000 см⁻¹. Термический анализ проводили на анализаторе TGA/DSC/DTA STA 449C Jupiter при линейном нагреве до 1000°C (скорость нагрева 10 град·мин⁻¹) в потоке воздуха 100 мл·мин⁻¹.

Энергию активации каждой стадии термического разрушения образцов определяли с помощью аппроксимационных методов термографическими и термогравиметрическими измерениями с использованием уравнения Горовица–Метцгера. Рентгенофазовый анализ проводили с использованием дифрактометров Rigaku MiniFlex 600 и Shimadzu XRD-6000 (CuK_α-излучение в диапазоне 2θ 3–120, размер шага 2θ 0.01–0.02°; время на шаг 0.3–0.5 с) с использованием базы данных PCPDFWIN и JSPDS, а также программы полнопрофильного фазового анализа Powder Cell 2.4.

Структуру и химический состав образцов анализировали методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDX) с помощью электронного микроскопа Hitachi TM-3000 с аксессуаром Quantax-70 для энергодисперсионных микроанализов.

Оценку биологической активности полученных материалов изучали *in vitro*, выдерживая образцы в водном растворе искусственной плазмы крови (SBF) в течение 14 дней. Образцы помещали в модельную среду SBF при постоянной температуре 37 ± 0.5°C и pH 7.4. Раствор меняли ежедневно в течение 14 дней. Состав раствора SBF приведен в [10].

Обсуждение результатов

Для получения пленок важна стабильность пленкообразующих растворов во времени. В качестве критерия пленкообразующей способности растворов была взята их вязкость.

Установлено, раствор без введения оксида магния (образец 1) пригоден для получения пленок до 7 сут. В первые двое суток происходит резкое увеличение вязкости до 3.8 мм²·с⁻¹, в дальнейшем вязкость изменяется незначительно.

При введении иона магния в систему с содержанием 5–20 мас% в первые сутки вязкость имеет значение в интервале от 1.72 до 1.82 мм²·с⁻¹. На вторые сутки в растворах с содержанием иона магния 5–15 мас% наблюдалось значительное уменьшение вязкости, а на третьи сутки — выпадение белого мелкодисперсного осадка. Раствор с содержанием иона магния 20 мас% (образец 2) устойчив в течение

Таблица 1
Значения вязкости и pH растворов в зависимости от времени хранения

Показатель	Состав раствора	Время хранения раствора, сут				
		0	2	5	7	13
Вязкость, $\text{мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$	Система $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$ (образец 1)	1.3	3.8	4.2	4.4	—
	Система $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO--MgO}$ (образец 2)	1.7	1.8	1.7	1.8	1.8
pH	Система $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$ (образец 1)	7.56	7.41	5.26	3.45	—
	Система $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO--MgO}$ (образец 2)	7.12	6.48	4.21	3.12	2.28

13 сут, поэтому был выбран для дальнейших исследований. В табл. 1 представлены значения вязкости и pH раствора в зависимости от времени.

В первые двое суток созревания пленкообразующего раствора значения pH исследуемых растворов находятся в слабощелочной области и изменяются в интервале 7.56–7.12. Согласно данным работы Айлера [14] при полимеризации растворов при pH ~7 в присутствии солей при комнатной температуре в растворе содержатся несконденсированные OH-группы.

При достижении значений вязкости растворов $4.4 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ pH в системе уменьшается до 3. Это обусловлено тем, что в кислых растворах рост частиц замедляется и начинается процесс образования цепочек, а затем и сеток геля [16, 19].

На основании полученных данных можно выделить три стадии процессов. Сначала в растворе происходят процессы гидролиза и поликонденсации, которые приводят к формированию молекулярной сетки, что влечет за собой резкое изменение вязкости. При введении иона магния происходит незначительное увеличение до $1.8 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$.

Затем процессы в растворах замедляются, реакции гидролиза и поликонденсации продолжают, но протекают с малой скоростью в связи с пространственными затруднениями. После накопления в растворе тетра- и петантасилоксанов с концевыми группами –OH вязкость увеличивается вследствие протекания процессов циклизации силоксанов, обусловленных подвижностью связи Si–O [9, 12, 16]. Ортофосфорная кислота приводит к ускорению процессов гидролиза и конденсации за счет увеличения кислотности среды [20]. Катионы Ca^{2+} , Mg^{2+} склонны к образованию малорастворимых соединений и дегидратации поверхностного слоя [20]. Однако введение иона магния в систему замедляет процессы в растворе. Введение электролитов приводит не только к ускорению поликонденсации, но способствует также уменьшению

агрегативной устойчивости коллоидной системы, ускорению процесса перехода золя в гель [12]. В этот период растворы уже непригодны для получения пленок. Экспериментально установлено, что при вязкости пленкообразующих растворов выше $4.4 \text{ мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ пленки получаются неравномерными и отслаиваются от поверхности подложки.

На рис. 1 представлены ИК-спектры растворов. Пики в области $3322\text{--}3326 \text{ см}^{-1}$ соответствуют колебаниям свободных групп –OH. В диапазоне $2874\text{--}2927 \text{ см}^{-1}$ фиксируются валентные колебания –CH₃ и –CH₂–. Валентным колебаниям групп P=O, –PO₄^{3–} соответствуют $1041\text{--}1045$, 1088 см^{-1} . В диапазоне $795\text{--}800 \text{ см}^{-1}$ фиксируются валентные колебания Si–O–Si и в области 877 см^{-1} валентные колебания Si–O–H, но и в этом же диапазоне фиксируются связи Mg–O–Mg. В диапазоне $428\text{--}436 \text{ см}^{-1}$ фиксируются деформационные Ca–O– колебания, в результате це-

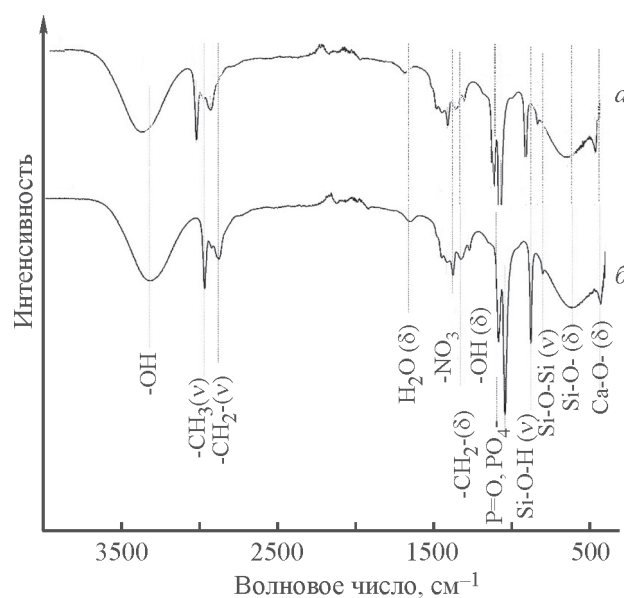


Рис. 1. ИК-спектры растворов $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$ (а), $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO--MgO}$ (б).

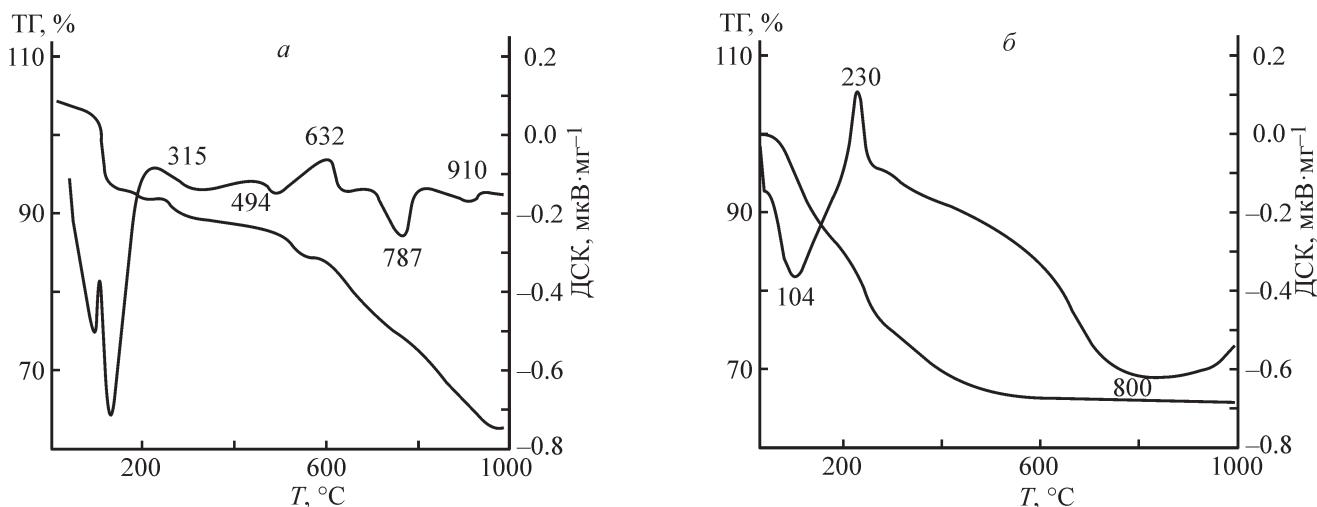


Рис. 2. Данные термического анализа систем $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$ (а), $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO--MgO}$ (б).

почки $\equiv\text{Si--O--PO}_2\text{--O--}$ сшиваются катионами кальция, стабилизируя силикатный гель и формируя трехмерную структуру. Деформационным колебаниям Si--O-- , P--O--P соответствуют колебания в диапазоне $601\text{--}603\text{ см}^{-1}$ [19, 20].

С использованием термического анализа ксерогелей и рентгенофазового анализа продуктов их термической деструкции можно установить механизм формирования оксидных систем. Метод термического анализа позволяет определять оптимальные температуры синтеза, а рентгенофазовый анализ — состав веществ, образуемых при термолитизе ксерогелей.

Независимо от состава системы процесс формирования материалов происходит в три стадии. Данные, представленные на рис. 2, показывают, что термическое разложение образца до 400°C сопровождается уменьшением массы (15%).

До 400°C происходит удаление физически и химически связанной воды. В области температур от 25 до 400°C для системы $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$ наблюдаются три эндотермических эффекта при температурах 102 , 124 , 315°C ; для системы $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO--MgO}$ — эндотермический и экзотермический эффекты при температурах 104 , 230°C . Величина энергии активации (E_a) процесса, протекающего в рассматриваемом температурном интервале, составляет $33\text{--}35\text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$. Такое низкое значение E_a подтверждает разрушение межмолекулярных связей. В области температур $400\text{--}600^\circ\text{C}$ происходит сгорание органических остатков, и масса образца изменяется незначительно для образца 1 (система $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$). При наличии иона Mg^{2+} в системе вторая стадия сопровождается большим уменьшением массы без температурных эффектов. Эта потеря массы может быть связана с термическим разложением нитратов.

При температурах выше 700°C происходят кристаллизация и полиморфные превращения оксидов в системе. Энергия активации процесса, протекающего в данном температурном интервале, составляет $120\text{--}160\text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$, что характерно для процессов перестройки структуры.

Идентификацию присутствующих в поликристаллическом образце фаз осуществляли с помощью качественного рентгенофазового анализа. Для системы $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$ при температуре 600°C фиксируются $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ — β -пирофосфат кальция, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{Cl}$ — хлорапатит, $\alpha\text{-Ca}_2\text{SiO}_4$ — α -ортосиликат кальция, CaSiO_3 — волластонит, SiO_2 — (кварц) кристаллический.

Для системы $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO--MgO}$ образцы при 600°C являются аморфными. Поэтому необходимо увеличение температуры до 800°C . Обнаружены β -кристобалит SiO_2 и стенфилдит $\text{Mg}_3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_4$.

Результаты ИК-спектроскопии образцов при различной температурной обработке 600 , 800°C (табл. 2) дополняют результаты термического анализа и РФА.

Наличие валентных колебаний Si--O--Si и деформационных колебаний Si--O-- показывает, что эти связи не разрушаются при высоких температурах.

При 600 и 800°C материал формируется за счет кремний- и фосфоркислородных атомных групп (табл. 2), о чем свидетельствует присутствие в ИК-спектре полос, характерных для валентных колебаний P=O , --PO_4^{3-} , деформационных колебаний SiO-- , $\delta(\text{Si--O--Si})$. Полосы поглощения в низкочастотной области $400\text{--}473\text{ см}^{-1}$ связаны с колебаниями связей кальция с кислородом в $[\text{CaO}_6]$ -октаэдрах. Из данных табл. 2 видно, что на частоты колебаний групп Si--O в полученных образцах влияет наличие иона Mg^{2+} . Замена CaO на MgO изменила окружение группы

Таблица 2

Результаты ИК-спектроскопии пленок, полученных из пленкообразующих растворов при различных температурах отжига

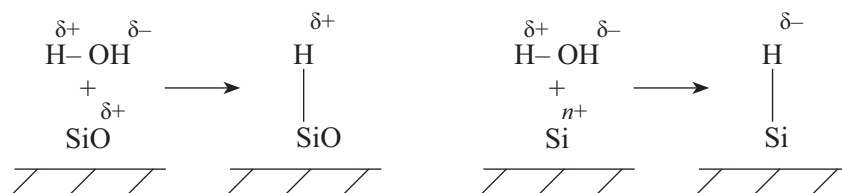
Система SiO ₂ –P ₂ O ₅ –CaO		Система SiO ₂ –P ₂ O ₅ –CaO–MgO		Колебания (тип)
наличие полос в ИК-спектрах, см ⁻¹ , при температуре, °C				
600	800	600	800	
1040.1	1078.0	1084.7	1069.7	Валентные колебания P=O, –PO ₄ ³⁻ -группа
929.4	965.5		941.2	
776.4	788.5	803.2	790.2	δ(Si–O–Si)
680.9	681.3			[SiO ₄]
622.3	619.3	—	—	
592.3	610.2			
584.1	566.6	560.1	555.4	Деформационные колебания SiO–
547.7	516.2			
501.8	502.0			
472.9	472.9	443.6	438.0	[CaO ₆]
458.3	457.8			

Si–O (s, asym). Частоты колебаний [SiO₄] в образце с ионом магния не фиксируются. Деформационные колебания SiO– в основном остаются постоянными и не зависят от наличия иона магния в системе.

Биоактивные свойства зависят от заряда и пористости поверхности материала [9, 10]. В работе были изучены кислотно-основные свойства поверхности образцов, полученных при температуре 60°C и при температуре 600 и 800°C. Независимо от состава исходной системы на поверхности образцов, высу-

шенных при 60°C, преобладают кислотные центры Бренстеда, характеризующиеся значением pH изоточки 4, механизм адсорбции представлен на схеме. Для образцов, отожженных при 600 и 800°C, значение pH изоточки резко увеличивается до 10. Это свидетельствует о том, что образец представляет собой основание Бренстеда, механизм адсорбции представлен на схеме [21]. Этот поверхностный заряд влияет на распределение ионов возле него при погружении в SBF.

Схема механизма взаимодействия молекул воды с различными центрами на поверхности материала



Все синтезированные образцы показывают высокую удельную поверхность ($S_{уд}$) в интервале 159–183 м²·г⁻¹ (табл. 3). Установлено, что замена MgO на CaO снижает удельную поверхность материала. Но в то же время неизменным остается средний размер пор. Только температурная обработка снижает удельную поверхность и увеличивает средний размер пор до 5 нм.

Как известно, во время золь-гель процесса предшественники (алкоксиды) легко взаимодействуют с

водой под действием катализатора, гидролизованные соединения связаны в реакциях конденсации и формируют полимерную сетку. По сравнению с традиционным методом плавления золь-гель метод позволяет получить материалы с большей удельной поверхностью и пористостью [20]. Известно, что такие уникальные текстурные свойства придают полученным материалам более высокую биологическую активность, чем у материалов, полученных из расплава.

Таблица 3
Текстурные параметры полученных образцов

Температурная обработка, °C	Состав раствора	Удельная поверхность $S_{уд}$, м ² ·г ⁻¹	Средний размер пор, нм
600	Система SiO ₂ –P ₂ O ₅ –CaO (образец 1)	183	4
	Система SiO ₂ –P ₂ O ₅ –CaO–MgO (образец 2)	179	4
800	Система SiO ₂ –P ₂ O ₅ –CaO (образец 1)	162	5
	Система SiO ₂ –P ₂ O ₅ –CaO–MgO (образец 2)	159	5

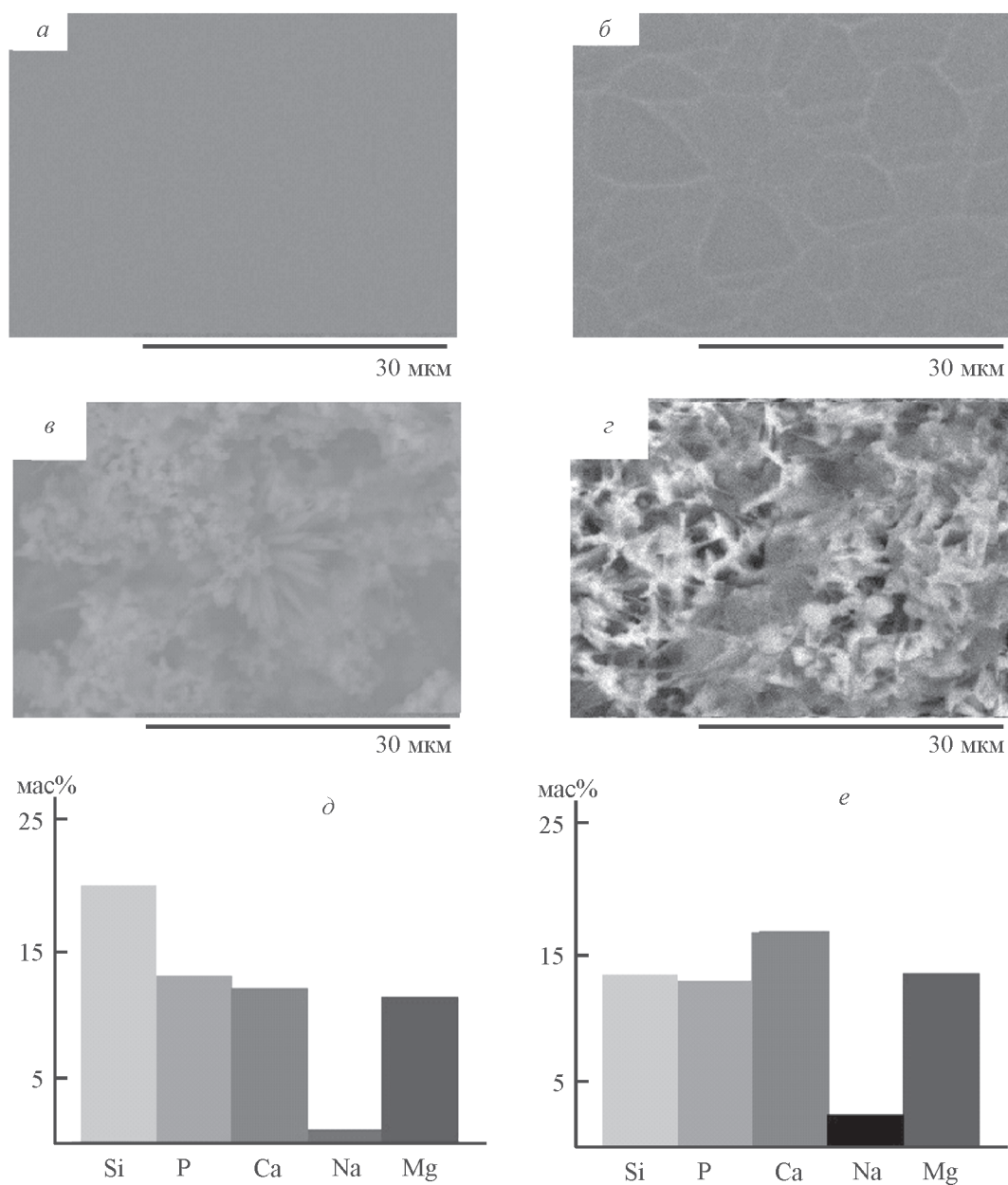


Рис. 3. Микрофотографии поверхности пленок для систем SiO₂–P₂O₅–CaO (а, в) и SiO₂–P₂O₅–CaO–MgO (б, з) и элементный состав поверхности пленок для систем SiO₂–P₂O₅–CaO (д) и SiO₂–P₂O₅–CaO–MgO (е) до погружения (а, б) и после погружения (в, з) в раствор SBF по результатам микрорентгеноспектрального анализа.

Биологическую активность исследовали в среде SBF (раствор, имитирующий бесклеточную жидкость тела). Так как кремниевая подложка не реагирует с раствором SBF, то с использованием метода центрифугирования были получены пленки на кремниевой подложке (модельная подложка). Пленки независимо от состава получаются равномерные (рис. 3, а, б) с толщиной покрытия для системы $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO}$ 86 нм, для системы $\text{SiO}_2\text{--P}_2\text{O}_5\text{--CaO--MgO}$ 62 нм.

После погружения в раствор SBF на поверхности образцов образуются частицы игольчатой формы с размерами более 30 нм (рис. 3, в, г).

Независимо от состава пленки на поверхности образцов наблюдается увеличение концентрации Ca и P после погружения пленки в SBF (рис. 3, д, е). Наличие магния и натрия на поверхности образцов после погружения пленки в раствор SBF свидетельствует об осаждении компонентов раствора SBF на поверхность пленки.

Важную роль играет как абсолютное содержание в покрытии фосфора и кальция, так и их соотношение. Согласно данным микрорентгеноспектрального анализа, в образце 1 отношение Ca/P равно 0.9, а в образце 2 — 1.41. Поэтому введение магния благоприятно влияет на биоактивность материала.

Как только образцы погружали в физиологический раствор, наблюдался стремительный рост pH среды в первые сутки, затем возрастание было не столь существенным (рис. 4).

Увеличение pH создало благоприятные условия для кристаллизации кальций-фосфатного слоя на поверхности материала [5, 15, 20]. Быстрое высвобождение ионов щелочных и щелочноземельных ионов из раствора, а также увеличение pH свидетельствуют о высокой реакционной способности исследуемых образцов.

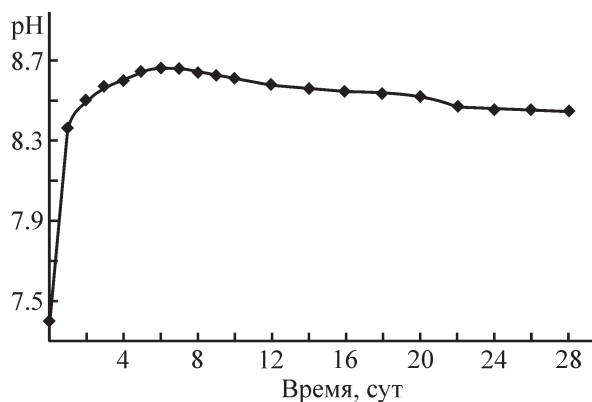


Рис. 4. Динамика изменения pH физиологического раствора с исследуемыми образцами.

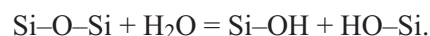
Существует несколько стадий полного связывания биологически активного вещества [10, 11]:

1. Быстрый обмен Na^+ и Ca^{2+} с H^+ или H_3O^+ из раствора:



pH раствора увеличивается в результате замены ионов H^+ в растворе катионами.

2. Кремнезем растворяется в виде $\text{Si}(\text{OH})_4$ в результате разрыва связей Si-O-Si и образования Si-OH (силанолов) на границе раздела растворов:



3. Конденсация и деполимеризация слоя, обогащенного SiO_2 , на поверхности, обедненной щелочами и щелочноземельными катионами.

Образование кальций-фосфатного слоя на биоактивных материалах и миграция растворимого кремния и ионов кальция в окружающие ткани являются ключевыми факторами для быстрой связи этих материалов с тканью.

Выводы

Золь-гель методом из пленкообразующих растворов получены кальций-фосфатные пленки с частичным замещением MgO на CaO. Показано, что пригодность растворов для получения из них пленок ограничена значениями вязкости, которые находятся в пределах от 3.8 до 4.4 $\text{мм}^2 \cdot \text{с}^{-1}$. Растворы с ионом магния 20 мас% в системе увеличивают стабильность пленкообразующих растворов до 13 сут. Изучены физико-химические процессы формирования материалов, включающие стадии удаления физически и химически связанной воды, сторания органических остатков, процессов кристаллизации. Установлен фазовый состав и структура полученных пленок. При температуре 600°C и выше фиксируются кристаллические формы SiO_2 , CaSiO_3 , $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, сложные фосфаты. В системе с добавкой иона магния обнаружены β -кристобалит SiO_2 и стенфилдит $\text{Mg}_3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_4$, однако кристаллический образец можно получить только при 800°C. Полученные материалы обладают высокой удельной площадью поверхности. Введение MgO не оказывает влияния на структуру полученных материалов. При изучении биоактивности материалов установлено, что введение MgO в систему благоприятно влияет на биосвойства полученных материалов.

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках гранта Президента МК-771.2018.3.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация об авторах

Лютлова Екатерина Сергеевна к.т.н., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8493-4537>

Борило Людмила Павловна, д.т.н., проф., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9346-2954>

Список литературы

- [1] Jmal N., Bouaziz J. Synthesis, characterization and bioactivity of a calcium-phosphate glass-ceramics obtained by the sol-gel processing method // Mater. Sci. and Eng. 2017. N 71. P. 279–288. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.09.058>
- [2] Dorozhkin S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates // Biomaterials. 2010. N 31. P. 1465–1485. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.11.050>
- [3] Matsumoto N., Sato K., Yoshida K., Hashimoto K., Toda Y. Preparation and characterization of β -tricalcium phosphate co-doped with monovalent and divalent antibacterial metal ions // Acta Biomater. 2009. N 5. P. 3157–3163. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.04.010>
- [4] Owens G. J., Singh R. K., Foroutan F., Alqaysi M., Han C.-M., Mahapatra C., Kim H.-W., Knowles J. C. Sol-gel based materials for biomedical applications // Progress Mater. Sci. 2016. V. 77. N 3. P. 1–79. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2015.12.001>
- [5] Balamurugan A., Balossier G., Michel J., Kannan S., Benhayoune H., Rebelo A. H. S., Ferreira J. M. F. Characterization and in vivo evaluation of sol-gel derived hydroxyapatite coatings on $\text{Ti}_6\text{Al}_4\text{V}$ substrates // J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater. 2007. V. 83. P. 546–553. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30682>
- [6] Kaur P., Singh K. J., Yadav A. K., Sood H., Kaur S., Kaur R., Arora D. S., Kaur S. Preliminary investigation of the effect of doping of copper oxide in $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-MgO}$ bioactive composition for bone repair applications // Mater. Sci. and Eng. C. 2018. V. 83. P. 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.09.006>
- [7] Kapoor S., Goel A., Pascual M. J., Ferreira J. M. F. Alkali-free bioactive diopside-tricalcium phosphate glass-ceramics for scaffold fabrication: Sintering and crystallization behaviours // J. Non-Crystalline Solids. 2016. V. 432. P. 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2015.05.033>
- [8] Kolmas J., Groszyk E., Kwiatkowska-Rózycka D. Substituted hydroxyapatites with antibacterial properties // BioMed Research Int. 2014. V. 2014. P. 178123. <https://doi.org/10.1155/2014/178123>
- [9] Баринов С. М., Комлев В. С. Спекание и микроструктура материалов на основе системы фтор-гидроксипатит- $\text{ZrO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ // Неорган. материалы. 2016. Т. 52. С. 339–345. <https://doi.org/10.7868/S0002337X16100158> [Barinov S. M., Komlev V. S. // Inorg. Mater. 2016. V. 52. N. 4. P. 383–391. <https://doi.org/10.1134/S0020168516100150>]
- [10] Hench L. L. // Mater. Sci. Forum. 1999. N 293. P. 37–64.
- [11] Balamurugan A., Sockalingum G., Michel J., Faurü J., Banchet V., Wortham L., Bouthors S., Laurent-Maquin D., Balossier G. Synthesis and characterisation of sol gel derived bioactive glass for biomedical applications // Mater. Lett. 2006. N 60. P. 3752–3757. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2006.03.102>
- [12] Кукуева Е. В., Путляев В. И., Тихонов А. А., Сафронова Т. В. Октакальциевый фосфат как прекурсор для синтеза композитной биокерамики // Неорган. материалы. 2017. Т. 53. № 2. С. 198–205. <https://doi.org/10.7868/S0002337X17020063> [Kukueva E. V., Putlyayev V. I., Tikhonov A. A., Safronova T. V. Octacalcium phosphate as a precursor for the fabrication of composite bioceramics // Inorg. Mater. 2017. V. 53. N 2. P. 212–219. <https://doi.org/10.1007/s10717-017-9931-2>].
- [13] Yamaguchi S., Nath S., Matsushita T., Kokubo T. Controlled release of strontium ions from a bioactive Ti metal with a Ca-enriched surface layer // Acta Biomaterialia. 2014. N 10. P. 2282–2289. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.01.026>
- [14] Kolekar T. V., Thorat N. D., Yadav H. M., Magalad V. T., Shinde M. A., Bandgar S. S., Kim J. H., Agawane G. L. Nanocrystalline hydroxyapatite doped with aluminium: A potential carrier for biomedical applications // Ceram. Int. 2016. N 42. P. 5304–531. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.12.060>
- [15] Li X., Wang M., Deng Y., Xiao Y., Zhang X. Fabrication and properties of Ca-P bioceramic spherical granules with interconnected porous structure // ACS Biomater. Sci. and Eng. 2017. V. 3. N 8. P. 1557–1566. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.7b00232>
- [16] Bjornoy S. H., Bassett D. C., Ucar S., Andreassen J.-P., Sikorski P. A. A correlative spatiotemporal microscale study of calcium phosphate formation and transformation within an alginate hydrogel matrix // Acta Biomaterialia. 2016. N 44. P. 254–266. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.08.041>
- [17] Li H., Chang J. Stimulation of proangiogenesis by calcium silicate bioactive ceramic // Acta Biomaterialia. N 9. P. 5379–5389. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.10.019>
- [18] Jmal N., Bouaziz J. Fluorapatite-glass-ceramics obtained by heat treatment of a gel synthesized by the sol-gel processing method // Mater. Sci. and Eng. 2017. N 71. P. 279–288. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.09.058>

- [19] *Vijayalakshmi U., Rajeswari S.* Preparation and characterization of microcrystalline hydroxyapatite using sol gel method // *Trends Biomater. Artif. Organs.* 2006. V. 19. N 2. P. 57–62.
- [20] *Борило Л. П., Петровская Т. С., Лютова Е. С.* Синтез и свойства тонких пленок на основе фаз системы $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO}$ // *Неорган. материалы.* 2014. № 8. С. 810–816. <https://doi.org/10.7868/S0002337X14080053> [*Borilo L. P., Petrovskaya T. S., Lyutova E. S.* Synthesis and properties of thin $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO}$ films// *Inorgan. Mater.* 2014. N 8. P. 874–880. <https://doi.org/10.1134/S0020168514080056>].
- [21] *Borilo L. P., Lyutova E. S., Spivakova L. N.* Study of biological properties of thin-film materials on the basis of the $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO}$ system// *Key Eng. Mater.* 2016. N 683. 427–432. <https://doi.org/doi:10.4028/www.scientific.net/KEM.683.427>
-